

Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
(Direktor: Professor Dr. L. Demling)

---

# Grundlagen und Empfehlungen zur Behandlung ketoacidotischer hyperglykämischer Zustände

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
Burkard Johannes Seidenspinner  
aus Würzburg



Digitized by the Internet Archive  
in 2026



Aus der Medizinischen Klinik mit Poliklinik  
der Universität Erlangen-Nürnberg  
(Direktor: Professor Dr. L. Demling)

---

# Grundlagen und Empfehlungen zur Behandlung ketoacidotischer hyperglykämischer Zustände

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
dem Fachbereich Medizin  
der Friedrich-Alexander-Universität  
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von  
Burkard Johannes Seidenspinner  
aus Würzburg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin  
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. Dr.h.c. G. Berg

Korreferent: Prof. Dr. L. Demling

Tag der mündlichen Prüfung: 09. Dezember 1976

## Inhaltsverzeichnis

|                      |    |    |
|----------------------|----|----|
| Einleitung           | S. | 1  |
| Methode              |    | 2  |
| Ergebnisse           |    | 7  |
| Diskussion           |    | 30 |
| Zusammenfassung      |    | 41 |
| Literaturverzeichnis |    | 43 |
| Lebenslauf           |    |    |



## Einleitung

Mit der Entdeckung des Insulin im Jahre 1921 durch Banting und Ch. Best begann eine neue Ära in der Behandlung des Diabetes.

Nach Untersuchungen von Joslin verstarben im Jahre 1900 noch 63,8 % der Patienten im diabetischen Koma (27). Inzwischen konnte die Komamortalität auf 8,4 % gesenkt werden (27). Die Angaben darüber schwanken allerdings beträchtlich. Es werden Prozentsätze von 1,5 bis 72 %, zumeist von 12 bis 45 % genannt (16). Für den Raum der DDR werden 2,5 %, für Schweden 2,4 % angegeben (27).

Diese Zahlen machen deutlich, daß auf dem Gebiet der Komatherapie Fortschritte erzielt wurden. Im Jahr 1914 betrug das durchschnittliche Lebensalter des Diabetikers noch 46,7 Jahre, mittlerweile 64,7. Damit verlängerte sich die durchschnittliche Dauer des diabetischen Krankheitsbildes von 4,9 auf 14,1 Jahre. D.h., in der Vorinsulinära erlebten nur 17,5 % der Zuckerkranken die Entwicklung von Gefäßschäden. Heute müssen 77,9 % mit dem Gewinn ihres verlängerten Lebens eine Zunahme der diabetogenen Gefäßerkrankungen in Kauf nehmen (27). Etwa 77 % aller Todesfälle beim Diabetes sind durch cardiovasculäre Erkrankungen bedingt (26). Aus der Literatur ergibt die Verteilung des Todesursachen von Diabetikern folgendes Bild (22) :

- 51,2 % Koronarsklerose
- 12,6 % Arteriosklerose (allgemeine)
- 10,5 % Karzinom
- 9,1 % Nephropatia diabetica
- 5,4 % Infektion
- 1,8 % Gangrän
- 1,0 % Coma diabeticum

Die Eindämmung und Vermeidung der Spätkomplikationen gilt als Prüfstein der Therapie der Zuckerkrankheit. Um eine höhere Effizienz der Therapie zu erreichen, ist es stets notwendig, die Behandlungsmethoden kritisch zu untersuchen.

In der vorliegenden Arbeit sollen anhand eines Vergleichs zwischen angewandter Therapie und Krankheitsverlauf bei diabetischen Komafällen und ~~entgleistem Dia-~~betes Hinweise erarbeitet werden, wo sich Ansatzpunkte für eine Verbesserung der Therapie finden. Außerdem wird geprüft, ob die Möglichkeit automaten-gerechter Therapiemodelle besteht.

#### Methode

Von 1585 Patienten der Jahre 1972 - 1974, die mit der Erstdiagnose "diabetes mellitus" in die Medizinische Universitätsklinik Erlangen stationär aufgenommen

worden waren, wurden 110 Krankheitsfälle mit einem sog. "entgleisten Diabetes" ausgewählt. Kriterien bei der Auswahl stellten dar:

BZ  $> 300 \text{ mg\%}$ , pH  $< 7,4$ , Bikarb.  $< 20 \text{ mval/l}$ .

Das Spektrum der dabei erfaßten Fälle reichte von der akuten acidotischen Hyperglykämie bis zum acidotischen diabetischen Koma.

Von jeder der 110 ausgewählten Krankengeschichten wurden zwei Tabellen erstellt: In der ersten wurden Krankheitsverlauf und Therapie während der ersten 24 Stunden nach Einlieferung erfaßt, in der zweiten die Weiterentwicklung unter der angewandten Therapie im Laufe der ersten 7 Tage.

In die Tabelle über 24 Stunden gingen ein: Die zur jeweiligen Stunde nach Einlieferung gemessenen BZ-,  $\text{K}^+$ -,  $\text{HCO}_3^-$ -Werte im Blut sowie die parallel laufenden Therapiemaßnahmen: Verabreichung von Insulin,  $\text{K}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$ , Kohlehydraten und die Flüssigkeitsbilanz.

In die Tabelle über 7 Tage gingen die gleichen Parameter ein wie in die 24 Stunden-Tabelle, jedoch wurde von den Blutzuckerwerten eines jeden Patienten aus dem vorliegenden Tagesprofil ein Mittelwert gebildet, der sich aus der Addition eines Morgen-, Mittag- und Abendwertes durch 3 dividiert, ergab. Die im Tagesverlauf verabreichte Menge an Medikamenten wurde pro Medikament addiert, ebenso die Flüssigkeitsvolumina der Ein- und Ausfuhr.

Die Insulinzufuhr wurde, um unabhängig von der Applikationsart addieren zu können, nach der Wirkungs-dauer umgerechnet. Dabei wurde für Depot-Insulin gegenüber Alt-Insulin eine um das Vierfache verlängerte Wirkungs-dauer zugrunde gelegt. D.h., die zu einer bestimmten Stunde verabreichte Menge an Depot-Insulin wurde durch 4 dividiert und auf die folgenden 4 Stunden verteilt.

Beide Tabellen wurden nun unter dem Aspekt betrachtet, bei welchen Patienten die Therapie innerhalb 24 Stunden, bzw. 7 Tagen zu einem befriedigenden Ergebnis geführt hatte. Hauptkriterien waren hierbei: Die Beseitigung der Azidose sowie eine kontinuierlich abfallende BZ-Kurve unter 200 mg nach 7 Tagen. Dieser Forderung entsprachen nach 7 Tagen 12 von 110 Patienten (10,9 %). Kriterien für den Behandlungserfolg nach 24 Stunden waren: Eine kontinuierlich abfallende BZ-Kurve und eine deutliche Tendenz zur Kompensation der Azidose. Von 110 der Fälle entsprachen hier 24 der Forderung (21 %).

Es lagen nunmehr 2 Patientengruppen vor: Die eine, bestehend aus 24 Patienten, deren Befunde und Therapie über 24 Stunden aufgezeichnet worden war, und eine aus 12 Patienten mit Aufzeichnungen über 7 Tage.

Um zu einer Aussage zu kommen, wie sich der Krankheitsverlauf - einmal während 24 Stunden, zum anderen während 7 Tagen - im Durchschnitt bei den beobachteten

Patienten entwickelte, wurden stündliche bzw. tägliche Mittelwerte gebildet. Um z.B. die mittlere Serum- $K^+$ -Konzentration am 2. Behandlungstag festzustellen, wurde der an diesem Tag vorliegende  $K^+$ -Spiegel eines jeden Patienten addiert und durch die Patientenzahl wieder dividiert.

Die Errechnung der über 7 Tage durchschnittlich zugeführten  $K^+$ - bzw.  $HCO_3^-$ -Dosen erfolgte derart, daß die bei jedem Patienten pro Tag zugeführte Menge ermittelt und den Tageswerten der übrigen Patienten zuzaddiert wurde. Durch die Patientenzahl dividiert ergab sich die Menge an  $K^+$ - bzw.  $HCO_3^-$ , die im Durchschnitt an einem bestimmten Krankheitstag zur Anwendung kam.

Nach dem gleichen Prinzip wurde bei der 24 Stunden-Gruppe verfahren. So wurde z.B. der durchschnittliche stündliche BZ-Wert derart errechnet, daß der BZ-Wert einer bestimmten Stunde nach Einlieferung den zeitlich entsprechenden BZ-Werten der übrigen Patienten zuaddiert und durch die Patientenzahl dividiert wurde.

In dieser Weise wurden aus den stündlichen Werten von 24 Patienten der durchschnittliche Blutzucker-, Serum- $K^+$ -, Serum- $HCO_3^-$ -Spiegel,  $K^+$ - und  $HCO_3^-$ -Zufuhr, Insulinverabreichung und Flüssigkeitsbilanz aufgezeichnet.

Die Ernährung der Patienten erfolgte während der ersten 24 Stunden mit durchschnittlich 193 g Kohlehydraten (95% Vertrauensgrenzen: 120 - 400, Vertrauensbereich  $\pm$  140).

Während der ersten 7 Tage wurden im Durchschnitt täglich 180 g Kohlehydrate verabreicht (Standardabweichung  $\pm$  37,999, 95% Vertrauensgrenzen: 144,573 - 214,856, Vertrauensbereich  $\pm$  35,141).

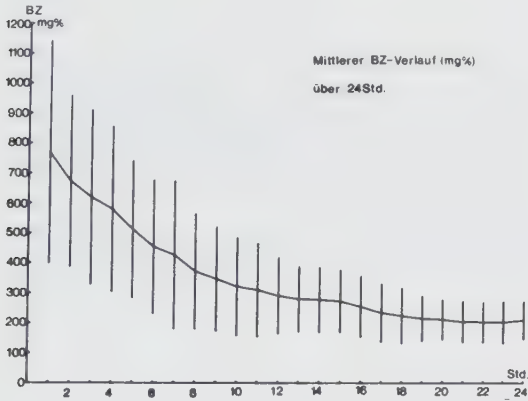
Die durchschnittliche Eiweiß-Gabe betrug 55 g (95% Vertrauensgrenzen: 12 - 61, Vertrauensbereich  $\pm$  24,5).

| Tag  | 1   | 2   | 3   | 4   | 5   | 6   | 7   |
|------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| KH/g | 162 | 263 | 174 | 157 | 177 | 174 | 151 |
| EW/g | 12  | 43  | 55  | 55  | 54  | 59  | 61  |

Tab.: Durchschnittliche KH- und Eiweiß-Gabe über 7 Tage.

## Ergebnisse

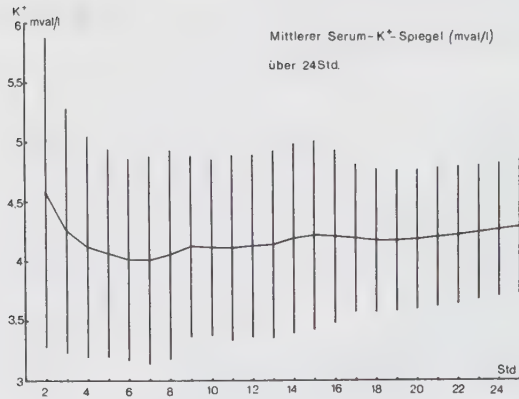
Aus den errechneten Durchschnittswerten ergibt sich nun ein Überblick über Therapie und Krankheitsverlauf während 24 Stunden.



Diagr. 1:

Bei der Darstellung des BZ-Verlaufs unter der angewandten Therapie beträgt der BZ bei Aufnahme im Durchschnitt 780 mg%. Im weiteren Verlauf kommt es zur BZ-Senkung. Nach 6 Stunden beträgt dann die mittlere Konzentration 420 mg% und nach 12 Stunden 300 mg%. Bis zur 24. Stunde fällt der BZ weiter um ca. 60 mg% auf 240 mg% ab.

(Darstellung mit Standardabweichung)

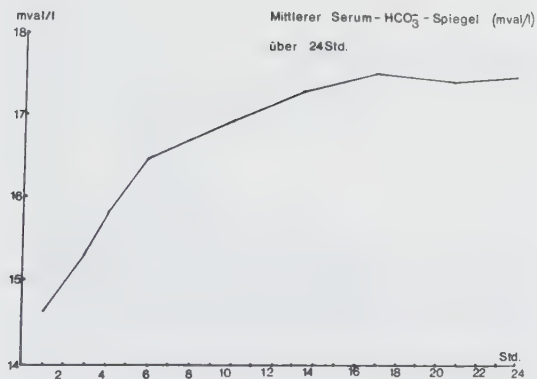


Diagr. 2:

Die Beobachtung des Serum-K<sup>+</sup>-Spiegels über 24 Stunden zeigt, daß er bei Aufnahme 4,58 mval/l beträgt, innerhalb 4 Stunden aber um fast 0,6 mval/l auf 4,01 steil abfällt und dann kontinuierlich auf 4,3 mval/l ansteigt.

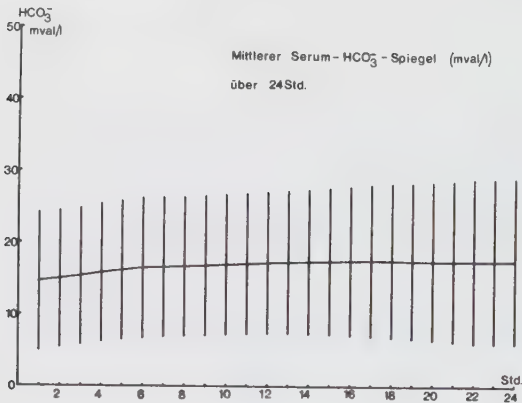
Alle Werte liegen innerhalb des Normbereichs.

( Darstellung mit Standardabweichung)



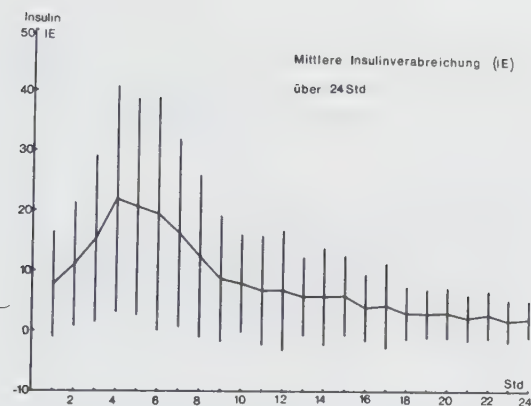
Diagr. 3a:

Der Serum-Bikarbonat-Spiegel, der bei Behandlungsbeginn Werte um 14,5 mval/l zeigt, in der Anfangsphase bis zur 7. Stunde um ca. 2 mval/l steil ansteigt, erreicht dann nach kontinuierlich flachem Anstieg bis zur 24. Stunde den Wert 17,5 mval/l.



Diagr. 3b:

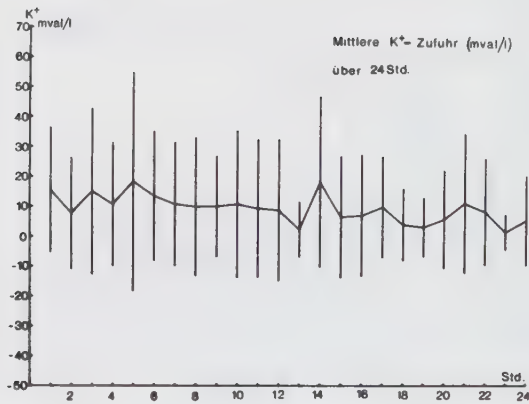
Der Serum-Bikarbonat-Spiegel, der bei Behandlungsbeginn Werte um 14,5 mval/l zeigt, in der Anfangsphase bis zur 7. Stunde um ca. 2mval/l steil ansteigt, erreicht dann nach kontinuierlich flachem Anstieg bis zur 24. Stunde den Wert 17,5 mval/l. (Darstellung mit Standardabweichung)



Diagr. 4:

Die Insulinverabreichung, über 24 Stunden betrachtet, beginnt mit 7,5 IE. Nach 5 Stunden wird das Dosismaximum mit 22,5 IE erreicht. Bis zur 9. Stunde erfolgt eine starke Reduzierung auf 8 IE, dann wird die Dosis relativ gleichmäßig bis zur 24. Stunde auf 2,5 IE vermindert.

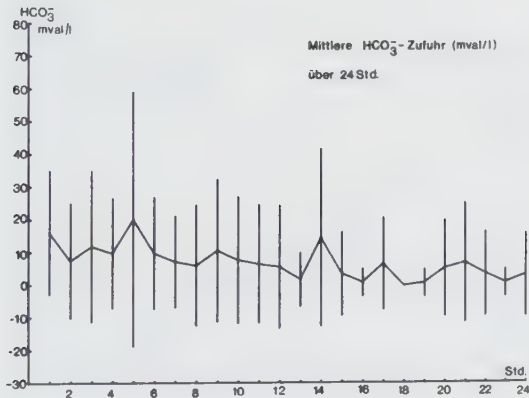
(Darstellung mit Standardabweichung)



Diagr. 5:

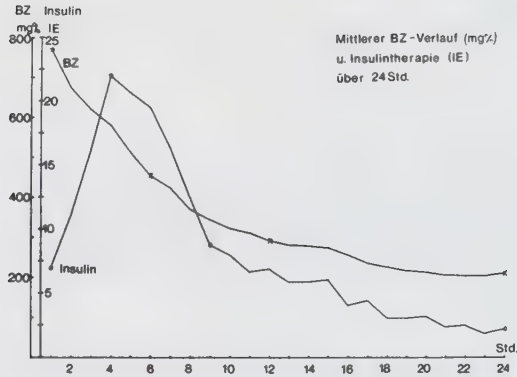
Der Beginn der K<sup>+</sup>-Verabreichung erfolgt 1 Stunde nach Einlieferung mit ca. 16 mval/l. Während des gesamten Therapieverlaufs ist ein sprunghafter Wechsel zwischen Verordnungsminima und -maxima zu beobachten. Dabei sind um die 5. und 14. Stunde zwei Verordnungsgipfel erkennbar.

(Darstellung mit Standardabweichung)



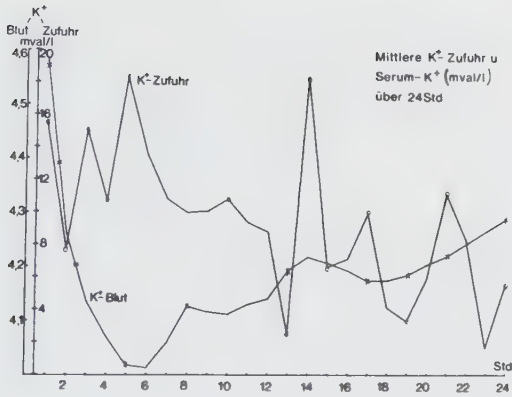
Diagr. 6:

Ein ähnliches Bild wie die K<sup>+</sup>-Zufuhr ergibt die Darstellung der Bikarbonatzufuhr. Die Therapie beginnt ebenfalls 1 Stunde nach Einlieferung mit 16 mval/l und sprunghaftem Verlauf mit je einem Verordnungsgipfel um die 5. und 14. Stunde. (Darstellung mit Standardabweichung)



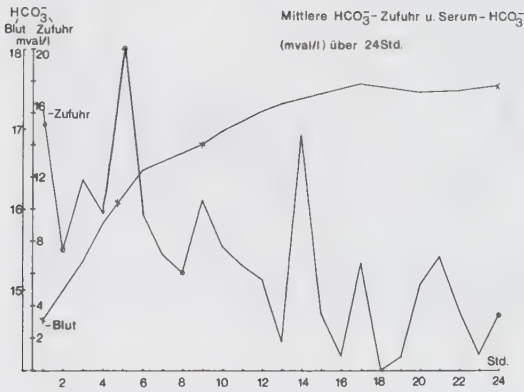
Diagr. 7:

Bei der simultanen Darstellung des BZ-Verlaufs und der Insulintherapie innerhalb 24 Stunden geht die Steigerung der Insulindosis mit einem deutlichen Abfall des BZ-Spiegels einher. Nach hoher Dosierung zu Beginn der Therapie kommt es nach 9 Stunden zu einer "Parallelisierung" des BZ-Abfalls mit der Insulinverabreichung.



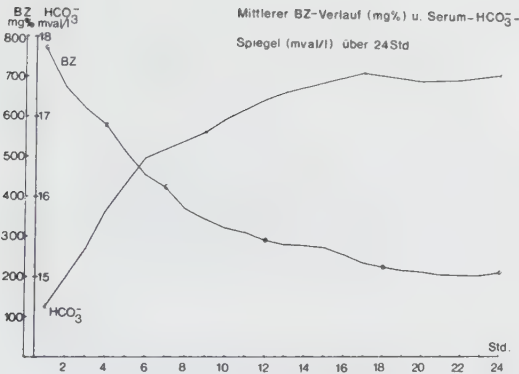
Diagr. 8:

Das Verhalten des Serum-K<sup>+</sup>-Spiegels unter der Zufuhr von K<sup>+</sup> zeigt, daß den Verordnungsmaxima während der ersten 6 Stunden Minima des K<sup>+</sup>-Spiegels gegenüberstehen, der trotz Verminderung der K<sup>+</sup>-Zufuhr im weiteren Therapieverlauf deutlich ansteigt.



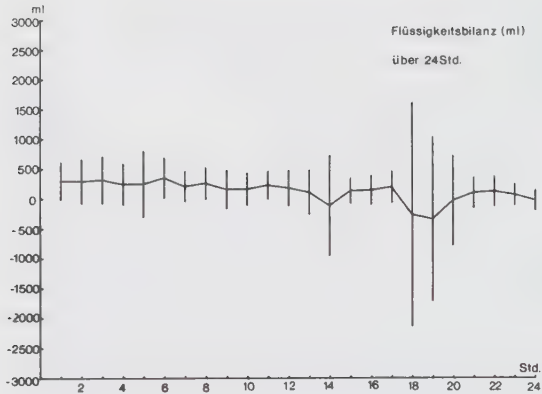
Diagr. 9:

Es ist zu erkennen, daß der Serum-Bikarbonat-Spiegel mit dem Maximum an Bikarbonatzufuhr bei Beginn der Therapie deutlich von 14,5 mval/l auf 17,5 mval/l ansteigt.



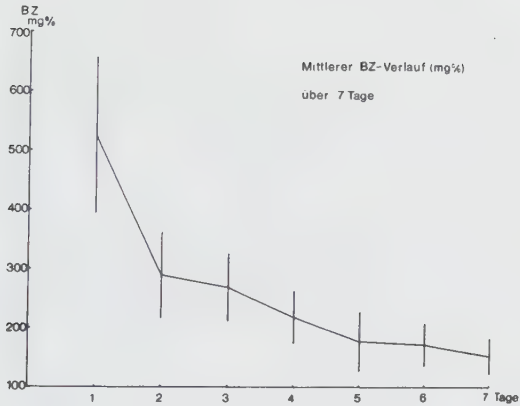
Diagr. 10:

Bei der gleichzeitigen Betrachtung des Bikarbonat-Spiegels und des Blutzuckers fällt ein spiegelbildlicher Verlauf beider Kurven auf. Bei fortschreitendem BZ-Abfall kommt es zu einem ebenso kontinuierlichen Anstieg des Serum-Bikarbonat-Spiegels.



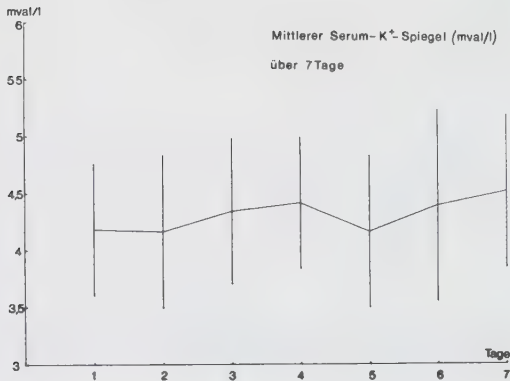
Diagr. 11:

Die Flüssigkeitsbilanz innerhalb 24 Stunden zeigt bei Beginn der Therapie ein Flüssigkeitsdefizit von ca. 300 ml. Nach 12 Stunden fallen in der Bilanz ungewöhnlich starke, unphysiologische Schwankungen auf. (Darstellung mit Standardabweichung)



Diagr. 12:

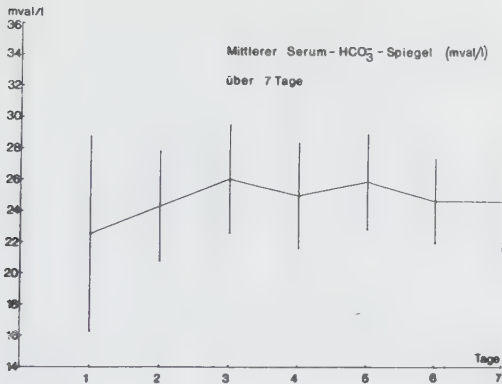
Bei der Betrachtung des BZ-Verlaufs zeigt sich, daß der BZ, der am ersten Tag bei 530 mg% liegt, bis zum 2. Tag steil um 240 auf 290 mg% abfällt und sich im weiteren Verlauf bis zum 7. Tag nach kontinuierlichem Abfall auf 150 mg% einstellt.  
(Darstellung mit Standardabweichung)



Diagr. 13:

Am 1. Behandlungstag liegt der durchschnittliche Serum-K<sup>+</sup>-Spiegel bei 4,2 mval/l . Ab dem 2. Tag steigt er an mit einem Maximum von 4,42 am 4. Tag, am 5. Tag erfolgt ein starker Abfall auf die Ausgangswerte zurück. Bis zum 7. Tag erreicht der K<sup>+</sup>-Spiegel einen Wert von 4,52 mval/l.

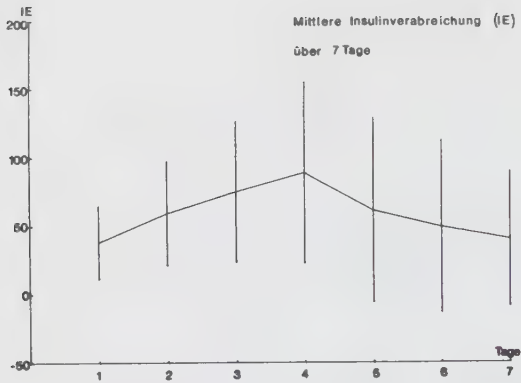
(Darstellung mit Standardabweichung)



Diagr. 14:

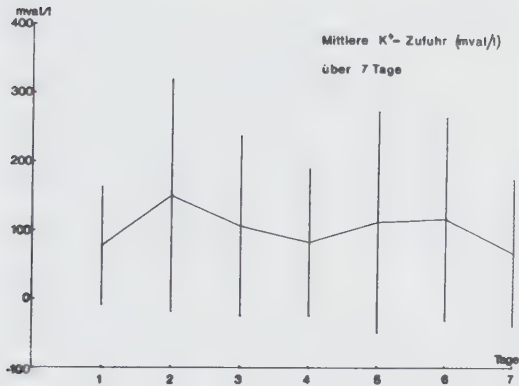
Der Serum-Bikarbonat-Spiegel zeigt am 1. Behandlungstag einen Wert um 22,5 mval/l. Bis zum 3. Tag steigt er gleichmäßig auf 26,1 mval/l an. Der Endwert beträgt am 7. Tag 25 mval/l.

(Darstellung mit Standardabweichung)



Diagr. 15:

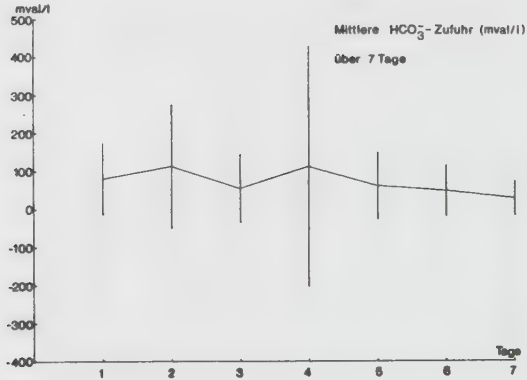
Die Insulinverabreichung beginnt mit einer Tagesdosis von 38 IE mit Steigerung bis zum 4. Tag auf 90 IE. Am 7. Tag liegt die Tagesdosis bei 41 IE.  
(Darstellung mit Standardabweichung)



Diagr. 16:

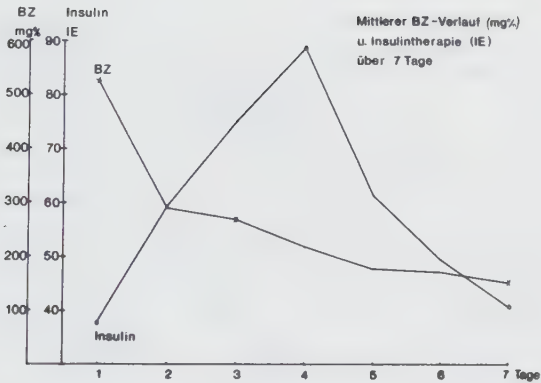
Die  $K^+$ -Substitution wird am 1. Tag mit 80 mval/l begonnen. Am 2. Tag zeigt sich ein Therapiegipfel mit 150 mval/l. Am 3. und 4. Tag erfolgt eine Verminderung der  $K^+$ -Zufuhr bis auf 85 mval/l und erneute Erhöhung der  $K^+$ -Gabe am 5. und 6. Tag. Am 7. Tag wird die  $K^+$ -Therapie abgesetzt.

(Darstellung mit Standardabweichung)



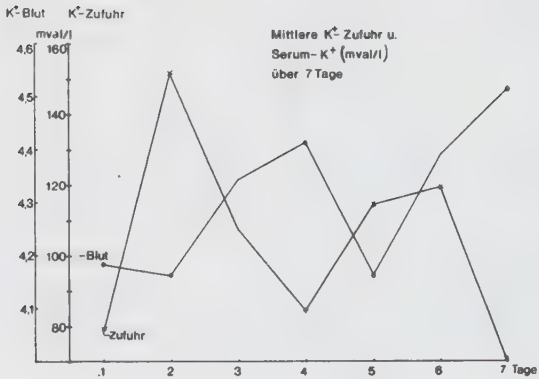
Diagr. 17:

Einen ähnlichen Verlauf wie die  $\text{K}^+$ -Substitution nimmt die Bikarbonatzufuhr. Am 1. Tag werden 80 mval/l  $\text{HCO}_3^-$  zugeführt. Am 2. und 4. Tag sind 2 Verordnungsgipfel mit je 110 mval/l erkennbar, vom 4. Tag an wird die Bikarbonatzufuhr stark reduziert und bis zum 7. Tag eingestellt.  
(Darstellung mit Standardabweichung)



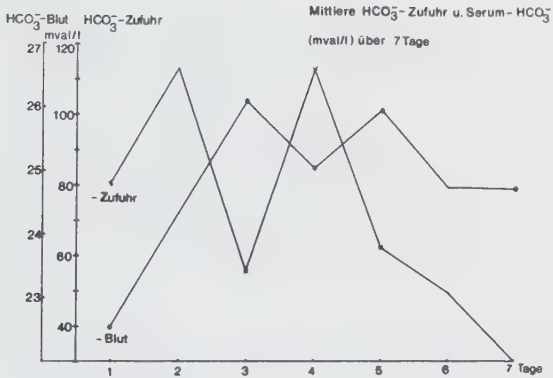
Diagr. 18:

Die simultane Darstellung des BZ-Verlaufs und der Insulintherapie über 7 Tage zeigt, daß die Insulingabe mit 38 IE bei einem durchschnittlichen BZ von 520 mg% beginnt, und daß die Steigerung der Dosis trotz stark abfallender Tendenz der BZ-Werte bis zum 4. Tag fortgesetzt wird. Erst vom 5. Tag an kommt es zu einer numerischen Angleichung der Insulinzufuhr an den Blutzuckerspiegel.



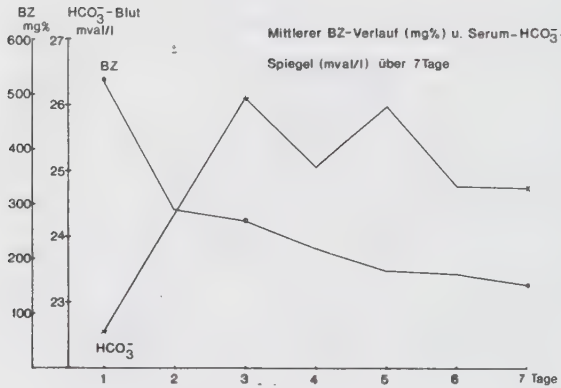
Diagr. 19:

Die Darstellung von Serum-K<sup>+</sup>- und K<sup>+</sup>-Zufuhr über 7 Tage zeigt, daß einem Minimum des Serum-K<sup>+</sup>-Spiegels ein Maximum an K<sup>+</sup>-Zufuhr gegenübersteht und umgekehrt.



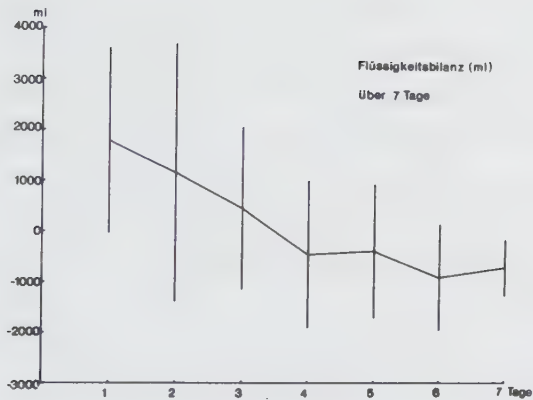
Diagr. 20:

Ein ähnlicher Effekt wie bei Diagramm 19 ist bei dem Verlauf des Serum-Bikarbonat-Spiegels und der Bikarbonatzufuhr zu beobachten.



Diagr. 21:

Die simultane Darstellung des BZ-Verlaufs und des Serum-Bikarbonatspiegels zeigt, daß es zeitlich mit Absinken des Blutzuckers zu einem Anstieg des  $\text{HCO}_3^-$ -Spiegels kommt.



Diagr. 22:

Die Flüssigkeitsbilanz zeigt am ersten Tag ein Defizit von 2000 ml, das bis zum 4. Tag reguliert ist. Die folgenden Werte sind als nicht aussagekräftig anzusehen.

(Darstellung mit Standardabweichung)

## Diskussion

Es sollen die Prinzipien der optimalen Therapie der diabetischen Stoffwechsellaage unter Berücksichtigung der Literatur geschildert werden:

Die Literatur bietet ein vielfältiges Bild der praktischen Komaführung. Weitgehend einig ist man sich über die allgemeinen, qualitativen Behandlungsrichtlinien: Behandlung der Kohlehydratstoffwechselstörung durch Insulin und entsprechende Kohlenhydratzufuhr, Behandlung der Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt, Behandlung der Azidose, der Herz-Kreislaufinsuffizienz und der komaauslösenden Erkrankung (39).

Bei den Therapiemaßnahmen in quantitativer Hinsicht, insbesondere bei der Anwendung von Insulin, gehen die Ansichten jedoch weit auseinander. Joslin gibt relativ geringe Mengen Insulin in nur kurzen Intervallen im 15 Minuten-Rhythmus und strebt auf diese Weise eine maximale, permanente Wirkung an. Auch andere Autoren verabreichen Insulin in Form kleiner, fraktionierter Gaben (12- 20 IE) Altinsulin nach einer Initialdosis von 40 - 80 IE (4, 7). Andererseits wurden auch sog. "heroische" Insulindosen angewandt, um eine Insulinresistenz zu durchbrechen bzw. einer solchen vorzubeugen (24).

Den Erfahrungen zufolge hat sich jedoch als Behandlungsprinzip bewährt, einschließlich der Initialdosis niedrige Einzeldosen (20 E/Std.) zu verabfolgen, oder lediglich mit relativ hohen Anfangsdosen zu beginnen. Es wird auch ein Therapieschema mit körperlsgewichtsbezogener Insulindosierung in Abhängigkeit vom Ausgangsblutzucker diskutiert (24). Vergleichende Untersuchungen über die Effektivität hoher und niedriger Insulindosen lassen hinsichtlich der BZ-Senkung keinen Vorteil der großen Dosen erkennen, vielmehr spricht die niedrige biologische Halbwertszeit des Insulin von 15 Min. i.v. gegen die Anwendung sehr hoher Dosen (i.v.). Infolge dieser Erkenntnisse setzt sich mehr und mehr die Applikation des Insulin per infusionem durch. Dabei wird in der Regel Altinsulin verwendet, da bei der Anwendung von Depotinsulin eine Überschneidung in der Wirkung der Einzeldosen bei veränderten Resorptionsverhältnissen unter der Exsiccose und bei Kreislaufschwäche eintreten kann (24).

Dem intra- und extrazellulären Wasser- und Elektrolytverlust gilt bei der Einstellung des komatösen Diabetikers besondere Aufmerksamkeit. Dürr beginnt die parenterale Behandlung mit 500 - 1.000 ml einer 2,5 %igen Laevuloselösung, der auf je 500 ml 30 mval Natriumlaktat und 20 - 30 mval Natriumchlorid zugegeben sind.

Nach der 2. Stunde wird 5%ige Lävulose als Basislösung verwendet, die nach Absinken der Blutzuckerkonzentration unter 300 mg% durch eine 5%ige Glukoselösung ersetzt wird. Im Hinblick auf den Elektrolytgehalt ist diese Infusion hypoton, der Gesamtionengehalt liegt hingegen über dem des normalen Plasmas. Isotone Lösungen werden für eine adäquate Rehydrierung als ungeeignet bezeichnet, weil sie erstens dem Organismus kein freies  $H_2O$  zum Ausgleich des intrazellulären Defizits liefern, und zweitens der zelluläre  $K^+$ -Mangel durch ein Übermaß an  $Cl^-$ -Ionen verstärkt wird. Während der ersten 12 Stunden werden durchschnittlich etwa 3500 - 4000 ml Flüssigkeit zugeführt, das totale Defizit, das sich erfahrungsgemäß auf 5000 - 7000 ml beläuft jedoch meist erst in den folgenden 2 - 3 Tagen ausgeglichen (8). Nach Bilanzuntersuchungen bei Patienten mit unkomplizierter diabetischer Azidose werden für den durchschnittlichen Bedarf an Elektrolyten während der ersten 24 Stunden der Behandlung pro  $m^2$  Körperoberfläche folgende Werte angegeben:

|           |            |
|-----------|------------|
| Wasser    | 4000 ml    |
| Natrium   | 200 mval/l |
| Chlorid   | 140 "      |
| Kalium    | 120 "      |
| Phosphat  | 40 "       |
| Magnesium | 8 "        |

Nach Überwindung von Dehydratation und Azidose beträgt der durchschnittliche Erhaltungsbedarf pro  $m^2$  Körperoberfläche und Tag: Für Wasser 1500 ml, Natrium 50 - 70 mval, Kalium 50 - 70 mval (33, 39).

Mohnike gibt für die Flüssigkeitstherapie bei kreislaufgesunden Patienten Infusionen bis zu 6000 ml/24 Std. an, davon 1000 ml in den ersten 2 Stunden (24).

Neben dem Flüssigkeitsersatz stehen weiter die Normalisierung des pH und die Kaliumsubstitution im Vordergrund. Zur Unterstützung der Anioneneleminierung wird Natriumbikarbonat eingesetzt.

Der Kaliumzufuhr ist besonderes Gewicht beizumessen. Es wird empfohlen, die Serum-Kaliumkonzentration und das EKG in den ersten drei Tagen stets zu kontrollieren und das Kaliumdefizit durch parenterale (durchschnittlich 120 mval tägl.) oder orale Zufuhr auszugleichen (24). Petrides vertritt bei Hypokaliämie eine Verabreichung von 20 - 40 mval/Std. und hält 200 - 300 mval  $K^+$ /24 Std. für ausreichend (26). Mohnike empfiehlt ebenfalls 200 - 300 mval K/24 Std., setzt jedoch eine Mindestleistung der Nieren von 50 ml Urin/Std. voraus, d.h., mit der Kaliumsubstitution soll begonnen werden, sobald der Blutzucker fallende Tendenz zeigt, bzw. sobald es die Nierenfunktion zuläßt (24).

Über das Vorgehen zur Deckung des Energiebedarfs gehen die Meinungen verschiedener Autoren teilweise

auseinander. So wird empfohlen, zu Beginn der Behandlung Fruktose der Glukose vorzuziehen und bis zum Abfall des BZ-Spiegels unter 300 mg% eine 2,5 - 5 %ige Laevuloselösung als Basisinfusion zu verwenden. Die Gesamtmenge liegt zwischen 200 und 125 g/Tag (8).

Andere Autoren geben 300 - 500 g KH täglich, ZSCHORNACK verabreicht während der ersten 12 Behandlungsstunden 120 - 150 g KH in Form einer 2,5 %igen Fruktose-Elektrolytlösung (39). Hinsichtlich der Ketosebekämpfung sollen die Polyalkohole Sorbit und Xylit den einfachen Zuckern überlegen sein, da sie nicht wie Fruktose über eine Laktatvermehrung zur Verstärkung der Azidose führen (22).

Die in der Literatur aufgeführten Therapievorschläge machen deutlich, wie komplex die Einstellung eines entgleisten Diabetes ist. Ziel der Behandlung ist es, ein kontinuierliches, allmähliches Abfallen des BZ im Verlauf von 8 - 12 Stunden auf mäßig erhöhte Werte (unter 300 mg% aber über 200 mg%) zu erreichen und die Azidose zu beseitigen (39). Die optimale Einstellung des Diabetikers ist nach Petrides dann erreicht, wenn der BZ postprandial nicht über 180 mg% steigt und die Glukosurie nicht mehr als 10 g/24 Std. beträgt (26).

Wie schwer diese Forderung zu erfüllen ist, zeigt die Tatsache, daß von 110 der anhand der Krankengeschichte untersuchten Fälle schwerer diabetischer Stoffwechselentgleisungen nur 12 nach 7 Tagen und 24 nach 1 Tag

Behandlungsdauer ein befriedigendes Ergebnis zeigten (s.S. 2). Zwei Gründe, weshalb die große **Lehrzahl** der Patienten in den beiden untersuchten Zeiträumen schlecht eingestellt waren, dürften von Bedeutung sein: Einmal ist die etwas ängstliche und inkonsequente Handhabung der Insulintherapie anzuführen, die, um hypoglykämische Zustände zu vermeiden, zu schnell zu einer Verminderung der Insulindosen bei stark abfallender BZ-Tendenz führt mit der Folge eines erneuten BZ-Anstiegs.

Daraus resultieren die in der Mehrzahl der Fälle aufgetretenen starken Schwankungen des BZ. Verständlich ist diese Vorsicht des Behandlers, wenn man bedenkt, - und das ist wohl der zweite und wesentlichste Grund mangelhafter Therapie - , daß er seine Verordnungen meist ohne ausreichende Laborbefunde treffen muß. Insbesondere nach Einlieferung des Patienten dauert es meist eine Stunde oder länger, bis die ersten Laborbefunde eine genaue Beurteilung des Patienten-zustandes erlauben. Bis dahin unterbleibt entweder jede Therapie, oder es wird schematisch vorgegangen, ohne speziellen Befunden Rechnung tragen zu können. Auch die weitere Patientenkontrolle ist in Bezug auf eine kontinuierliche Bestimmung der BZ-, pH-,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{K}^+$   $\text{pCO}_2$  meist lückenhaft und unzureichend, wie aus den untersuchten Krankengeschichten zu ersehen war. Die Bedeutung einer ausreichenden Patientenkontrolle und Befunderhebung wird besonders durch die vorliegenden Diagramme verdeutlicht.

Diagramm 7 zeigt den Verlauf des BZ-Abfalls unter dem Einfluß der Insulingabe. Beide Kurven gleichen in ihrem Verlauf einer Exponential-Funktion. Dabei zeigt sich, daß in den ersten Stunden ein hohes Maß an Insulin verabreicht wird. Das Maximum liegt dabei zwischen der 4. und 5. Stunde, was darauf schließen läßt, daß erst jetzt genügend Laborbefunde vorhanden sind, um gezielt und konsequent therapieren zu können.

Weiterhin ist aufschlußreich, daß erst nach ca. 9 Stunden das optimale Verhältnis zwischen BZ-Abfall und Insulingabe erreicht ist. Als ideales therapeutisches Vorgehen könnte man aus beiden Kurven heraus lesen, daß nach Extrapolation der über der BZ-Kurve liegenden Fläche die Insulinkurve sich parallel dem BZ-Verlauf angleichen müßte, bei Therapiebeginn also durchschnittlich zwischen 20 und 24 IE Insulin per infusionem verabreicht werden müßten.

Diagramm 10 zeigt den Verlauf des Serumbikarbonatspiegels, der bei der Einlieferung infolge der sich aus der Ketonämie entwickelnden metabolischen Azidose seinen tiefsten Wert erreicht hat und mit Abfallen des BZ kontinuierlich ansteigt und sich asymptotisch dem Normalwert nähert.

Diagramm 9 stellt den Blutbikarbonatspiegel bei gleichzeitiger  $\text{HCO}_3^-$ -Zufuhr dar. Hier zeigt sich möglicherweise, daß das Integral der zugeführten Bikarbonatmenge ein Maß für den Verlauf des Blutbikarbonatspiegels ist. Bei Betrachtung beider Kurven hat es den Anschein, als bleibe der kontinuierlich ohne große Schwankungen ansteigende Blut-Bikarbonatspiegel durch die starken Therapiepiegel bzw. Verabreichungsminima völlig unbeeinflusst.

Bemerkenswert ist ferner, daß auch nach 24 Stunden die Substitution von  $\text{HCO}_3^-$  nicht zur Kompensation der Azidose ausreicht. Diagramm 8 enthält die simultane Darstellung des Blut-Kalium-Spiegels und der Kaliumverabreichung. Zunächst wird deutlich, daß zwischen der  $\text{K}^+$ -Zufuhr und dem Blut- $\text{K}^+$ -Spiegel keine gute Beziehung herstellbar ist. Es zeigt sich, daß sich vor Einleitung der Behandlung ein relativ hoher Kaliumspiegel ausbildet, der auf den Übertritt von  $\text{K}^+$  aus dem intra- in den extrazellulären Raum infolge des daniederliegenden Zellstoffwechsels resultiert (39). HEUCHEL und KLUPSCH fanden sogar Serumwerte bis 8 mval/l. Sobald der Kohlenhydratstoffwechsel durch Insulin wiederin Gang kommt, setzt der Kaliumrückstrom in die Zellen ein - es resultiert eine Erniedrigung des  $\text{K}^+$ -Spiegels. wie aus Diagramm 8 ersicht-

lich, tritt dieser Effekt durchschnittlich etwa in der 6. Stunde nach Einlieferung ein und zeigt somit offensichtlich eine Beziehung zu der Insulinkurve von Diagramm 7. Dort ist zwischen der 3. und 6. Stunde ein Insulinverordnungsgipfel zu erkennen, der zu einem starken BZ-Abfall führt und den  $K^+$ -Rückstrom in die Zelle fördert. Insgesamt schwankt der  $K^+$ -Spiegel jedoch bei den hier untersuchten Fällen innerhalb des Normbereichs. Dennoch gilt es, den  $K^+$ -Spiegel gerade in der Phase der beginnenden Insulinwirksamkeit ständig zu überprüfen und ggf. zu substituieren, um ein Kaliummangelsyndrom zu vermeiden. Es ist gekennzeichnet durch Paralyse der Skelett- und Atemmuskulatur, Herzarrhythmien, EKG-Veränderungen (T-Abflachung bis Negativierung, ST-Senkung, TU-Ver-schmelzungswelle), Absinken des diastolischen Blutdruckwerts und zunehmenden Meteorismus und kann zum Herzversagen führen (8). Der Verlust an Kalium wird in einer Komaperiode auf 200 - 400 bzw. 400 - 600 mval/l geschätzt. Mohnike weist darauf hin, daß die Serum-Werte (und auch das EKG) kein Bild der tatsächlichen extra- und intrazellulären Elektrolytverschiebungen vermitteln (24). Die Substitution von  $K^+$  darf aber keinesfalls unkontrolliert erfolgen, da im Zuge einer Hyperkaliämie Reizleitungsstörungen mit möglichem Herzstillstand drohen.

Da eine enge Beziehung zwischen KH-Stoffwechsel und

dem Flut-K<sup>+</sup>-Spiegel besteht, wird vorgeschlagen, den K<sup>+</sup>-Ersatz erst 4 Stunden nach Therapiebeginn einzuleiten, sobald ein kontinuierlicher BZ-Abfall als Zeichen der Stoffwechselrekompensation einsetzt (24).

Diagramm 11 stellt den Versuch dar, ein Bild der Flüssigkeitsbilanz während 24 Stunden wiederzugeben und zeigt dabei deutlich die Unvollkommenheit der Patientenüberwachung hinsichtlich der Flüssigkeitsaufnahme und -abgabe. Mehrere Autoren weisen auf die Schwierigkeiten und Unzulänglichkeiten der Bilanz- und Laboruntersuchungen hin, die sich bei der Schätzung der zurückliegenden Flüssigkeitsverluste und des individuellen Bedarfs ergeben (6, 34, 39). Die Beurteilung der Flüssigkeitsausfuhr erschwert sich ganz besonders, wenn komplizierende Faktoren mit starken Verlusten an Körperflüssigkeit wie wiederholtes, massives Erbrechen, starke Schweißverluste usw. hinzukommen.

Auch andere Autoren weisen auf den hohen Aufwand zur Erstellung der Flüssigkeitsbilanz hin und betonen gleichzeitig deren Notwendigkeit, denn nur mit einer exakten Bilanzierung ist es möglich, den Ausgleich des Flüssigkeitsdefizits langsam und unter Vermeidung einer Flüssigkeitsüberladung vorzunehmen (24). Die Gefahr einer zu raschen Normalisierung der Stoff-

wechsel und der Flüssigkeitsverhältnisse liegt neben der der Provokation des Herz-Kreislaufversagens in der Ausbildung eines Hirnödems (24).

Unter der Berücksichtigung der Schwierigkeiten einer genauen Bilanzierung in der Klinik ist auch unser Diagramm über Ein- und Ausfuhr der Flüssigkeit zu betrachten. Wenn man jedoch unterstellt, daß die Überwachung zumindest während der ersten Stunden auf der Intensivstation relativ genau ist, so muß man anmerken, daß 300 ml bzw. ca. 250 ml Flüssigkeitsdefizit (nach Interpolation der Kurve) nach allgemeinen Erfahrungen als zu niedrig anzusehen ist. In der Komatherapie werden in der Regel bis 1000 ml in den ersten 2 Stunden infundiert (24). und ein Gesamtdefizit von 6.000 - 7.000 ml zugrundegelegt (39). Insbesondere von der 12. Stunde an erscheinen die Werte der von uns erstellten Bilanzkurve zweifelhaft. Es wird dabei punktuell ein Übergewicht der Ausfuhr gegenüber der Flüssigkeitseinfuhr vorgetäuscht, das sehr wahrscheinlich daher rührt, daß der Urin nicht mehr stündlich registriert, sondern als "Sammelurin" hier um die 13. und 19. Stunde eingetragen wurde, ein überwachungstechnisches Kunstprodukt also, das durch Extrapolation der Kurve zu berichtigen wäre.

### Zusammenfassung

Es wurden die Krankengeschichten von 110 Patienten, die im Zeitraum 1972 - 1974 zur Behandlung eines sog. "entgleisten Diabetes mellitus" in die Klinik stationär aufgenommen worden waren, unter drei Aspekten betrachtet:

1. Wie entwickelte sich das Krankheitsbild im Verlauf von 24 Std. bzw. 7 Tagen?
2. Welche therapeutischen Maßnahmen wurden in den genannten Zeiträumen ergriffen?
3. In welchen Fällen führte die angewandte Therapie zu einer deutlichen Besserung des Krankheitsbildes?

Die Auswertung ergab, daß nach 24 Std. bei 21 % der schwer Erkrankten eine deutliche Besserung eingetreten war und innerhalb 7 Tagen nur 10,9 % der Patienten als gut eingestellt gelten konnten.

Es kann festgestellt werden, daß Therapie- und Krankheitsverlauf in einem engen Verhältnis zur Intensität der Patientenüberwachung stehen. Das bedeutet, daß dem Arzt möglichst häufig die wichtigsten blutchemischen Befunde zur Einleitung und Durchführung der notwendigen Therapie zur Verfügung stehen sollten (24, 39).

Im Hinblick auf eine Verkürzung langwieriger Einstellungsversuche nach schweren diabetischen Stoffwechselstörungen bietet daher die permanente Patientenüberwachung mit Hilfe von Autoanalyzern und Rech-

nern neue Aspekte und Möglichkeiten.

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse und der aufgefundenen Beziehungen zwischen im Durchschnitt angewandten Therapieformen und daraus resultierender positiver Entwicklung des Krankheitsverlaufs ist es denkbar, maschinengerechte Überwachungs- und Therapieprogramme aufzustellen.

Der Aufwand für eine rechnergesteuerte Behandlung der diabetischen Stoffwechselentgleisung ist dadurch gerechtfertigt, daß eine schnelle Stabilisierung der Stoffwechsellage den Patienten vor bleibenden Schädigungen schützt, und die Dauer der Stoffwechseldekompensation und damit auch die des Krankenhausaufenthaltes erheblich verkürzt wird.

Literaturverzeichnis

1. Fardachzi, F.:  
Intravenöse Dauertropfinfusion mit Zusatz von Insulin und Herzmitteln bei Coma diabeticum.  
Ther. d. Gegenwart, 75, 426 (1934)
2. Bartelheimer, H.:  
Symptomatologie und Therapie des diabetischen Koma.  
Dtsch. med. Wschr. 84, 897 (1959)
3. Baumann, R.:  
Coma diabeticum.  
Volk und Gesundheit, Berlin 1959
4. Bertram, F.:  
Die Therapie des Coma diabeticum.  
Klin. Wschr. 12, 1998
5. Buschmann, G., E. Fritze, A. Marsch:  
Verlaufsbeobachtungen an 1500 Zuckerkranken.  
Dtsch. med. Wschr. 83, 1284
6. Butler, a. M.:  
Management of Diabetic Acidosis, Diabetes Mellitus  
in Infants and Children.  
(Pediatric Research Conference).  
Twelfth K and R Columbus Ohio, M. and R. Laboratories
7. Constam, G.R.:  
Die Behandlung der diabetischen Acidose.  
In: Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, S. 762  
Springer Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1957
8. Dürr, F.:  
Pathophysiologie und Therapie des Coma diabeticum.  
Dtsch. med. Wschr. 89, 2121 (1964)

9. Duncan, G.G.:  
Diabetis coma - a therapeutic problem.  
Ann. intern. Med. 37, 1188 (1952)
10. Goldwell, A.R.:  
Treatment of diabetic acidosis.  
Arch. intern. Med. 99, 260 (1957)
11. Grafe, E.:  
Bemerkungen zu dem "Merkblatt über die Behandlung Zuckerkranker".  
Dtsch. med. Wschr. 74, 1377 (1949)
12. Heuchel, G., E. Kluppsch:  
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 61. Kongr. 1955  
Verlag J.F. Bergmann, München, 1955
13. Hornbostel, H., W. Kaufmann, W. Siegenthaler:  
Innere Medizin in Praxis und Klinik IV  
Stuttgart 1973
14. Hornbostel, H., W. Kaufmann, W. Siegenthaler:  
Notfalltherapie beim Coma diabeticum  
Dtsch. med. Wschr. 97, 1608 (1972)
15. Ingoll, K.:  
Über permanente Insulinzufuhr und intravenöse  
Tropfinfusion in der Komabehandlung!  
Acta med. Scand. Suppl. 50, 217 (1932)
16. Jahnke, K., F. Buro:  
Das Coma diabeticum  
Kongress-Verh. f. Inn. Med. 1970, 359
17. Jahnke, K., H.D. Miss, H. Drost:  
Kriterien und Bewertung der Diabeteseinstellung  
Dtsch. med. Wschr. 99, 870 (1974)

18. Joslin, E.P., H.F. Root, P. White and A. Marble:  
The treatment of diabetes mellitus. S. 373  
H. Kompton, London (1937)
19. Katsch, G.:  
Umfrag zu dem "Merkblatt über die Behandlung  
Zuckerkranker".  
Dtsch. med. Wschr. 75, 303 (1950)
20. Martin, H.E., P. Hillier, M. Wertmann:  
Proc. Amer. Diabetes I, 161 (1960)
21. Mehnert, H.:  
Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung des  
Coma diabeticum.  
Dtsch. med. Wschr. 96, 761 (1971)
22. Mehnert, H., H. Forster:  
Stoffwechselkrankheiten  
Stuttgart 1971
23. Mellinghoff, C.H.:  
Die Therapie des Coma diabeticum.  
Dtsch. med. Wschr. 14, 750 (1963)
24. Mohnike, G., E. Wappler, H. Bibergeil, Karlsburg:  
Die Insulintherapie: Die Behandlung des Coma  
diabeticum.  
Pfeiffer, Handbuch des Diab. mell. 1121- 1140
25. Nicolai, H.:  
Die erfolgreiche Behandlung eines Coma diabeticum  
mit 2800 IE Insulin in 8 Stunden.  
Münch. med. Wschr. 88, 985 (1941)
26. Petrides, Weiss, Löffler, Wieland :  
Klinik des Diab. mell.

27. Pfeiffer, E.F.:  
Handbuch des Diabetes mellitus II  
München 1971
28. Rabinowitch, I.M., A.F. Fowler and E. Bensley:  
The use of protamine-zinc-insulin in diabetic coma.  
Canad. med. Ass. J. 37, 105 (1937)
29. Reutter, F. und F. Frick:  
Das hyperosmolare nicht acidotische Coma bei  
Diabetes mellitus.  
Dtsch. med. Wschr. 86, 2145 (1961)
30. Rickert, H.:  
Richtlinien zur Behandlung des Coma diabeticum.  
Th. d. Geg. 103, 1079 (1964)
31. Schmidt, K.D., O. Strahler:  
Zur Anfangsbehandlung des Coma diabeticum mit hohen  
Insulindosen,  
Med. 11, 289 (1959)
32. Seiler, D., G. Berg, F. Matzkies:  
Zur kontinuierlichen Glukosebestimmungin vivo.  
Z. Biomed. Techn., Band 19 (1974)
33. Shaw, C., G.E. Hurwitz, M. Schmukler, St.H. Brager  
and P. Bessmann:  
A clinical and laboratory study of insulin dosage  
in diabetic acidosis:  
Comparison with small and large doses.  
Diabetes 11, 23 (1962)
34. Talbot, N.B., J.D. Crawford, A.M. Butler:  
New Engl. J. Med. 248, 1100 (1953)

35. Thomas, E., M.D. Baker:  
A clinical survey of one hundred and eight consecutive cases of diabetic coma.  
Arc h. of Internal Medicine 3, 373 (1936)
36. Toussaint, W., K. Roggenkamp, K.H. Bässler:  
Xylit bei Ketonämie.  
Klin. Wschr. 44, 663 (1966)
37. Umber, F. und M. Rosenberg:  
Moderne Behandlung von Coma diabeticum.  
Fortschr. Ther. 1, 6 (1925)
38. Zöllner, N.:  
Thannhausers Lehrbuch des Stoffwechsels und  
der Stoffwechselkrankheiten.  
Stuttgart 1957, 305
39. Zschornack, M.R., H. Haller:  
Richtlinien zur Behandlung des Coma diabeticum  
unter besonderer Berücksichtigung der Störungen  
im Wasser und Elektrolythaushalt.  
Med. Klin. 60, 1469 (1965)

Herrn Professor Dr. Dr. h. c. G. Berg danke ich  
herzlichst für die Überlassung des Themas  
und die freundliche Unterstützung.

## Lebenslauf

Am 29. Juni 1948 wurde ich als Sohn des praktischen Arztes Dr. Franz Seidenspinner und seiner Ehefrau Gertrud, geborene Endres, in Würzburg geboren.

Ab 1955 besuchte ich die Volksschule in Bad Mergentheim und trat nach 4 Jahren in das dortige Deutsch-Ordens-Gymnasium ein. Im Herbst 1961 wechselte ich auf das humanistische Schönborn-Gymnasium in Münnerstadt über, wo ich meine Schulbildung am 28. 06. 1969 mit dem Reifezeugnis abschloß.

Vom 1. Oktober 1969 bis 17. April 1970 diente ich in der Bundeswehr als Wehrpflichtiger.

Im Sommersemester 1970 begann ich mit dem Studium der Zahnheilkunde an der Universität Erlangen - Nürnberg.

Am 29. September 1972 legte ich die zahnärztliche Vorprüfung und am 18. Juni 1975 das Staatsexamen jeweils mit der Note "sehr gut" ab.

Am 29. August 1975 schloß ich die Ehe mit Fräulein Margarete Drebingen.

Vom 6. Oktober 1975 bis 13. Juni 1976 leistete ich den restlichen Grundwehrdienst bei der Bundeswehr als Stabsarzt ab.

Zur Zeit der Vorlage dieser Arbeit war ich als Assistent in einer zahnärztlichen Praxis in Nürnberg beschäftigt.

Erlangen, im Dezember 1976

Burkard Johannes Seidenspinner





**Copy-Center 2000**

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30

Tel. 09131-26197